MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM

an der I. Münchner Universitäts-Frauenklinik in den Jahren 1947 - 1960

Annemarie Jung

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545804_0043

AUS DER I. FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. W. Bickenbach

MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM

an der I. Münchner Universitäts-Frauenklinik in den Jahren 1947 - 1960

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Annemarie Jung

aus Kassel

München 1962

Charlotte Schön, Druckerei, München 13, Barer Strasse 35, Tel. 22 13 80

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Professor Dr. G. MARTIUS
Mitberichterstatter:	Professor Dr. W. BICKENBACH
Dekan:	Professor Dr. A. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 18.12.1962

GLIEDERUNG

Einleitung 5

A. Morbus haemolyticus neonatorum an der I. Münchner Universitäts-Frauenklinik in den Jahren 1947 - 1960 6

I. Häufigkeit des Morbus haemolyticus neonatorum (M.h.n.) 6
II. Die Geschlechtsverteilung bei M.h.n. 7
III. Die Erscheinungsformen des M.h.n. 8

1. Geschlecht und Schweregrad der Erkrankung 10
2. Rh-Antikörpertiter bei der Mutter und M.h.n. 11

IV. Die perinatale Sterblichkeit bei M.h.n. 12

1. Erscheinungsform des M.h.n. und postnatale Sterblichkeit . 13
2. Reife des Neugeborenen und p.St. 14
3. Das rote Blutbild des Neugeborenen und p.St. 15
4. Die Höhe des Rh-Antikörpertiters im mütterlichen Serum und p.St. 17

V. Serologische Diagnostik des M.h.n. 18

VI. Die Therapie des M.h.n. 21

1. Behandlung mit Transfusionen und Austauschtransfusionen (AT) 21
2. Die Todesursachen bei AT 22
3. Die prophylaktische Behandlung des M.h.n. 23

B. Diskussion 24

Literaturverzeichnis 32

EINLEITUNG

Unter den Erkrankungen des Neugeborenen hat der Morbus haemolyticus neonatorum (M.h.n.) in den letzten zehn Jahren eine immer grössere Bedeutung erlangt. An Hand grosser Statistiken in aller Welt hat sich zeigen lassen, dass etwa jedes 200. Kind ein hämolytisches Syndrom aufweist. Seltener ist die Isoimmunisation des mütterlichen Organismus durch eine ABO-Inkompatibilität zwischen Mutter und Frucht bedingt, häufiger kommt es durch Unverträglichkeiten im Rh-System zum M.h.n. Dem Rh-Faktor kommt Antigenität zu, so dass bei parenteraler Übertragung auf ein rh-negatives Individuum spezifische Antikörper gebildet werden. Diese Antikörper wirken auf diaplazentarem Wege auf die Erythrozyten des Kindes ein, wobei eine intravasale Hämolyse der kindlichen Blutkörperchen im Vordergrund steht.

Werden die Erscheinungen des M.h.n. nicht rechtzeitig erkannt, so wird die Prognose für das Kind, selbst wenn es nicht ad exitum kommt, ungünstig. Durch Zusammenarbeit von Geburtshelfer, Serologen und Kinderarzt konnte die perinatale Sterblichkeit bei M.h.n. erheblich gesenkt werden. Es ist nicht nur ein medizinisches, sondern auch ganz besonders ein menschliches Anliegen, diesen Familien mit gehäufter Blutgruppeninkompatibilität zu helfen.

Wir haben im I. Teil unserer Ausführungen den M.h.n. an der I. Münchner Universitäts-Frauenklinik (I. Mü. U-Frkl.) in den Jahren 1947 - 60 statistisch dargestellt. Dabei griffen wir für die Fälle von 1947 - 57 auf die Dissertation von BÜSSEM über den Morbus haemolyticus neonatorum an der I. Münchner Universitäts-Frauenklinik zurück.

Im II. Teil der Arbeit werden unsere Ergebnisse mit denen anderer Autoren verglichen.

MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM
an der I. Münchner Universitäts-Frauenklinik in den Jahren 1947 - 1960

I. HÄUFIGKEIT DES MORBUS HAEMOLYTICUS NEONATORUM (M. h. n.)

In der I. Mü. U. -Frkl. fanden in der Berichtszeit 30 262 Entbindungen statt. Bei 113 Kindern traten die Symptome eines M. h. n. auf. 5 Fälle mit Blutgruppenunverträglichkeit gingen auf eine Sensibilisierung im ABO-System zurück, die Mütter waren Rh-positiv. Auf die Gesamtzahl der Entbindungen berechnet machen diese Fälle 0,016 % aus, auf die M. h. n. -Geburten allein bezogen sind es 4,4 %.

Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der M. h. n. -Kinder in verschiedenen Zeitabschnitten von 1947-60.

	1947-50	1951-54	1955-57	1958-60	1947-60
Gesamtzahl aller Geburten	11 047	7 362	5 384	6 469	30 262
Gesamtzahl aller M. h. n. -Geburten	18=0,16%	27=0,38%	26=0,48%	42=0,65%	113=0,37%

TABELLE 1: Häufigkeit des M. h. n. in den Jahren 1947 - 1960

Zur Verdeutlichung sollen die Ergebnisse graphisch dargestellt werden:

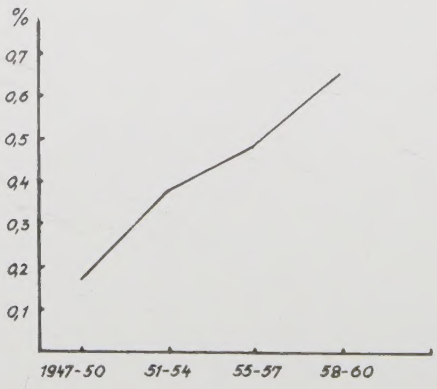

ABBILDUNG 1: Zunahme des M. h. n. in den Jahren 1947 - 1960

Die Häufigkeitszunahme des M.h.n. ist keine echte. Auf Grund besserer Kenntnisse über die Blutgruppeninkompatibilität wird dieses Krankheitsbild heute in der Praxis weniger verkannt und der Rh-Faktor bei jeder Schwangeren zumindest in den Krankenanstalten routinemässig bestimmt. Infolgedessen ist eine scheinbare Zunahme des M.h.n. zu verzeichnen.

Von 307 rh-negativen Müttern aus den Jahren 1958-60 haben 268 gesunde Kinder geboren. Nur bei 13 % von insgesamt 311 Neugeborenen trat ein M.h.n. auf. 150 Neonaten waren Rh-positiv, davon hatten 40 (26,6 %) ein hämolytisches Syndrom. Ein rh-bedingter M.h.n. wurde also bei 13 % aller rh-negativen Frauen und bei 26,6 % ihrer Rh-positiven Früchte beobachtet.

II. DIE GESCHLECHTSVERTEILUNG BEI M.h.n.

Die Tabelle gibt die Geschlechtsverteilung bei M.h.n.-Geburten aus den Jahren 1947-57 und 1958-60 an.

Jahre	M.h.n.-Geburten	Knaben	Mädchen
1947-57	71	40=56%	31=44%
1958-60	42	24=58%	18=42%
1947-60	113	64=57%	49=43%

TABELLE 2: Geschlechtsverteilung bei M.h.n. von 1947-60

Aus der Tabelle geht hervor, dass beim M.h.n. 14 % mehr Knaben als Mädchen betroffen sind.

Ein Vergleich mit der Geschlechtsverteilung bei den gesunden Kindern rh-negativer Frauen aus den Jahren 1958-60 ergibt folgende Zahlenverhältnisse:

	Knaben	Mädchen
Rh-positiv	59	51
rh-negativ	29	40
ohne Angaben	51	41
	139	132

TABELLE 3: Geschlechtsverteilung bei gesunden Kindern rh-negativer Frauen

Bei den gesunden Kindern kommen 139 (51, 3 %) Knaben auf 132 Mädchen, also nur 1, 3 % mehr Knaben als Mädchen. Bei M. n. h. -Kindern waren 14 % mehr Knaben betroffen. Dieser Vergleich macht wahrscheinlich, dass beim M. h. n. die Knaben bevorzugt sind.

III. DIE ERSCHEINUNGSFORMEN DES M. h. n.

Wir haben eine Unterteilung des hämolytischen Neugeborenensyndroms nach den Krankheitszeichen, die bei der Geburt, vor der Austauschtransfusion auffällig waren, vorgenommen. Waren die Früchte gelb, zählen sie zu "Icterus gravis". hatten sie Ödeme, gehören sie zu "Hydrops". Nur in wenigen Fällen zeigten die Neonaten zur Zeit der Geburt eine Anämie ohne Ikterus. Die meisten Anämie-Fälle sind so zu verstehen, dass die Neugeborenen post partum rosig und lebensfrisch aussahen, nach Durchführung der Austauschtransfusion aber anämisch und oft auch ikterisch wurden. Eine Anämie besteht dann, wenn weniger als 65 % Hämoglobin bzw. 3, 9 Millionen Erythrozyten im cmm Blut vorhanden sind.

In 6 Fällen wurden die Kinder mit Mazerationen III. Grades geboren. Dass es sich um rh-geschädigte Früchte handelte, ist sicher; ob die Kinder aber hydropisch waren, bleibt offen, denn auf Grund der fortgeschrittenen Mazerationen konnte darüber keine Aussage gemacht werden. Zwei weitere Kinder waren weder hydropisch, noch anämisch, noch ikterisch, sie hatten nur einen positiven Coombstest. Diese beiden Fälle sollen beschrieben werden.

Tabelle 4 zeigt die Verteilung der einzelnen Erscheinungsformen des M. h. n. in den Jahren 1947-60:

Jahre	Hydrops	Mazerierte	Icterus gravis	Anämie	nur Coombstest positiv
1947-57	20=28, 2%		38=53, 5% (5=7%)	13=18, 3%	
1958-60	12=28, 6%	6=14, 3%	12=28, 6% (1=2, 4%)	10=23, 8%	2=4, 7%
1947-60	32=28, 3%	6=5, 3%	50=44, 2% (6=5, 3%)	23=20, 5%	2=1, 7%

Die in Klammern befindlichen Zahlen beziehen sich auf Kernikterusfälle.

TABELLE 4: Die Erscheinungsform des M. h. n. in den Jahren 1947-60.

Zum besseren Verständnis wurden die Ergebnisse graphisch dargestellt:

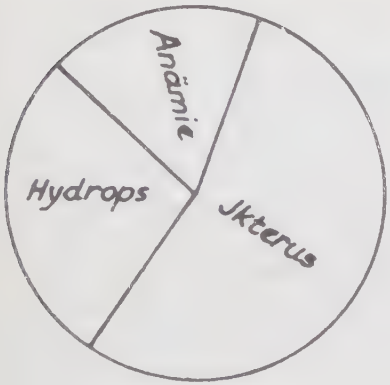

ABBILDUNG 2: Erscheinungsformen des M.h.n. in den Jahren 1947-57

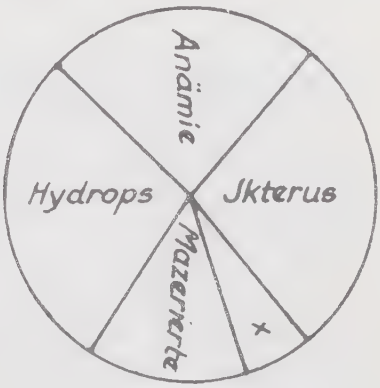

ABBILDUNG 3: Erscheinungsformen des M.h.n. in den Jahren 1958-60

Es fällt auf, dass in den letzten drei Jahren die Häufigkeit des Ikterus abgenommen hat. Das ist aus der Tatsache zu erklären, dass bis etwa 1955 die Austauschtransfusion (AT) seltener durchgeführt wurde. Die Kinder kamen deshalb häufiger und schneller zu einem Icterus gravis, und infolgedessen trat auch der Kernikterus vermehrt auf. Seit 1958 wird bei jedem lebendgeborenen Kind die AT durchgeführt. Da aber das hämopoetische System durch die Blutgruppeninkompatibilität in Mitleidenschaft gezogen ist, kann es dennoch innerhalb der nächsten beiden Lebenswochen zu einer Anämie kommen. Nur die Symptome des Icterus gravis stehen nicht mehr so im Vordergrund wie bisher.

Es folgt die Beschreibung der beiden oben angegebenen Fälle:

Fall P 404/58
31-jährige II-Para, 0 rh-negativ, Vater A_1Rh-positiv

Die Mutter brachte ein gesundes Kind zur Welt. Jetzt hatte sie in der 34. Schwangerschaftswoche bis zur Geburt einen Rh-Antikörpertiter von 1:8 inc. Sie erhielt täglich ein Gramm Vitamin E und 3 mal 50 mg Säure-Cystein. In der 40. Woche wurde die Geburt eingeleitet. Das Kind war 50 cm lang und wog 2 970 g. Die Leber war um zwei Querfinger vergrössert, der Coombstest positiv. Bilirubin betrug 1, 96 mg%, Hämoglobin 14, 4 g%. 3, 96 Millionen Erythrozyten, 24 Normoblasten und 8 Erythroblasten waren vorhanden. Es wurde eine AT durchgeführt, die das Kind gut vertrug. Im weiteren Verlauf wurden kein Ikterus und

keine Anämie beobachtet. Auffällig allein war eine starke Reticulocytose von 80 ‰, die am 9. Tag auf 18 ‰ sank.

Fall 1546/60
22-jährige II-Para, A_1rh-negativ, Vater A_1Rh-positiv, homozygot

1955 hatte die Mutter eine Totgeburt wegen Rh-Inkompatibilität. Jetzt wurde in der 40. Woche die Geburt eingeleitet, nachdem Rh-Antikörper festgestellt worden waren. Es kam zur Geburt eines rosigen, lebensfrischen Mädchens von 50 cm Länge und 3 570 g Gewicht. Das Blutbild mit 20 g% Hämoglobin, 4, 97 Millionen Erythrozyten, 22 Normo- und 4 Erythroblasten war unauffällig. Der Bilirubinspiegel betrug post partum 2. 62 mg% und stieg innerhalb von zwei Stunden auf 2, 94 mg% an. Wegen positiven direkten Coombstestes beim Neugeborenen entschloss man sich zur AT, die das Kind gut vertrug. Auch in den nächsten Tagen blieben Blutbild und Bilirubinwerte normal. Das Kind gedieh gut, es war A_2Rh-positiv.

Bei diesen beiden Kindern kam es zu keiner manifesten Erscheinungsform des M. h. n. Lediglich die positiven Coombsteste der Neugeborenen weisen auf eine Schädigung hin. Der therapeutische Erfolg der AT ist eindeutig.

1. Geschlecht und Schweregrad der Erkrankung

Die folgende Tabelle gibt die Erscheinungsform des M. h. n. bei Knaben und Mädchen in den Jahren 1947-60 an.

Erscheinungsform	Gesamtzahl der erkrankten Kinder 113	Knaben 64=57%	Mädchen 49=43%
Hydrops	32	21 =41%	11 =24%
Mazerierte	6	5	1
Anämie	23	11=17%	12=24%
Icterus gravis	50	27=42%	23=46%
nur Coombstest pos.	2		2= 6%
	113	64=100%	49=100%

TABELLE 5: Geschlecht und Erscheinungsform des M. h. n. von 1947-60

41 % aller Knaben waren hydropisch und mazeriert. Das bedeutet, dass 68 % aller tot oder hydropisch geborenen Früchte männlichen Geschlechts sind.

2. Rh-Antikörpertiter bei der Mutter und M.h.n.

Tabelle 6 gibt bei 64 rh-negativen Frauen die inkompletten Rh-Antikörpertiter und bei 65 zugehörigen Neonaten (eine Mehrlingsgeburt = 3G) die Erscheinungsform des M.h.n. an. Leider konnten nicht in allen Fällen von M.h.n. die Rh-Antikörpertiter (AK) erfasst werden, weil die Angaben darüber fehlten

AK	untersuchte Mütter	Hydrops	Mazerierte	Anämie	Ikterus	nur Coombstest pos.
keine	1				1	
Papain	1				1	
	2				2	
1:2	3	2		1		
1:4	5	1		1	3	
1:8	5			1	3	1
1:32	4			2	2	
1:64	10	4	1	1	4	
	27	8=30%		6	12=48%	1
1:128	5	2		2	1	
1:256	8	2		1	5	
1:512	5	3		1	1	
1:1000	3	1		3(1G)		
	21	8=36%		7	7	
1:2048	8	3	2	2	1	
1:4000	1				1	
1:8000	2	2				
1:10000	1				1	
1:32000	1		1			
1:64000	1		1			
	14	9=64%		2	3	

TABELLE 6: Rh-Antikörpertiter der Mutter und M.h.n.

Aus der Tabelle geht hervor, dass mit steigenden Titerwerten die Zahl der totgeborenen und hydropischen Früchte zunimmt. Der Icterus gravis geht mit zunehmender Titerhöhe in seiner Frequenz zurück. Die Anämie verhält sich uncharakteristisch.

IV. DIE PERINATALE STERBLICHKEIT BEI M.h.n.

Die Totgeburten und bis zum 10. Lebenstag verstorbenen Kinder werden unter dem Begriff "perinatale Sterblichkeit" (p.St.) zusammengefasst. M.h.n. -Kinder sterben im allgemeinen intrauterin oder kurz nach der Geburt. Unter dem Krankengut von 1947-60 befand sich kein M.h.n. -Kind, das während seines Aufenthaltes in der Klinik nach dem 10. Lebenstag ad exitum gekommen wäre.

Von den 113 hämolytisch erkrankten Neugeborenen aus der I. Mü. U. -Frkl. wurden 25 (22 %) totgeboren, 88 (78 %) kamen lebend zur Welt;

davon verstarben	27 (31 %)
es überlebten	61 (69 %).

Tabelle 7 gibt bei 72 M.h.n. -Kindern aus den Jahren 1954-60 die totgeborenen und post partum verstorbenen Früchte an. (Wie bereits erwähnt, griffen wir für die Fälle vor 1957 auf die Dissertation von BÜSSEM zurück, genaue Angaben über die p.St. für die einzelnen Jahre von 1947-53 fehlen dort. Deshalb beginnt die Tabelle erst mit dem Jahr 1954.)

Jahre	Gesamtzahl der Kinder	totgeboren	von den Lebendgeborenen gestorben	davon ohne Hydrops gestorben	lebende Kinder
1954	4	2	1	1	1
1955	8	2	3	2	3
1956	10	2	1	1	7
1957	8	-	1	-	7
1958	12	4	3	1	5
1959	11	1	4	2	6
1960	19	6	-	-	13=68%

TABELLE 7: M.h.n. und p.St. für die Jahre 1954-60

Wie aus der Tabelle hervorgeht, ist die p.St. sehr unterschiedlich. Es ist klar, dass die Werte in den einzelnen Jahren beträchtlich differieren müssen, denn die p.St. setzt sich ja aus Totgeburten und verstorbenen Kindern zusammen, und die Totgeburtenzahl ist sehr schwer zu beeinflussen, solange kein prophylaktisches Medikament für den M.h.n. zur Verfügung steht. Infolgedessen ist es angebracht, bei der Beurteilung über etwaige Erfolge in der Behandlung von M.h.n. -Kindern nicht so sehr die p.St., als vielmehr die Mortalität bei lebend geborenen Kindern zu berücksichtigen. Wenn die Behandlung von erkrankten Neonaten erfolgreich war, dann müsste eine verminderte postnatale Sterblichkeit zu verzeichnen sein. Es erschien uns zweckmässig, die Mortalität nochmals zu unterteilen in eine Sterblichkeit mit hydropischen Kindern und eine solche ohne hydropisch geschädigte Neonaten; denn die Hydrops-Kinder sind erheblich stärker gefährdet als andere.

Aus der Tabelle geht hervor, dass

1. seit 1954 die Totgeburtenzahl und die Sterblichkeit der lebend geborenen Kinder zurückgegangen sind;
2. 1960 kein lebend geborenes Kind ad exitum gekommen ist. Das ist ein eindeutiger Erfolg in der Behandlung des M.h.n.;
3. die Totgeburtenzahl nicht in gleicher Weise günstig beeinflusst werden konnte. (Dass 1957 kein Kind totgeboren wurde, ist ein statistischer Zufall, denn das Zahlenmaterial ist sehr klein.)

1. Erscheinungsform des M.h.n. und postnatale Sterblichkeit

An der I. Mü. U.-Frkl. verstarben in den Jahren 1947-60 insgesamt 31 % aller lebend geborenen M.h.n.-Kinder. In 44 % dieser postpartalen Todesfälle war die Ursache der Hydrops universalis, etwa 1/3 der gestorbenen Kinder erlag dem Icterus gravis bzw. dem Kernikterus, und für nur wenige Fälle kam als Todesursache die Anämie in Betracht.

Gesamtzahl der Todesfälle	Hydrops universalis	Icterus gravis	Anämie	andere Ursachen
27 = 31%	12 = 44%	8 = 34% (4)	3	4

Die in Klammern befindlichen Zahlen beziehen sich auf den Kernikterus.

TABELLE 8: Erscheinungsform des M.h.n. und postnatale Sterblichkeit von 1947-60

Wird die Mortalität bei Hydrops, Icterus gravis und Anämie mit der Häufigkeit dieser drei Symptome bei lebendgeborenen Kindern verglichen, so zeigt sich, dass die Mortalität bei Hydrops am grössten und bei Anämie am geringsten ist.

Neugeborene insges. 113	Hydrops	Ikterus	Anämie	nur Coombstest positiv
lebend geboren 88	17	46(6)	23	2
gestorben 23	12=70%	8=17% (4)	3	

(Die an anderen Ursachen verstorbenen Neonaten wurden in dieser Tabelle nicht berücksichtigt.)

TABELLE 9: Neugeborenensterblichkeit bei den einzelnen Erscheinungsformen des M.h.n. in den Jahren 1947-60

Am günstigsten ist also die Prognose bei Anämie und Icterus gravis, solange sich kein Kernikterus eingestellt hat. Der Kernikterus ist mit einer sehr hohen Mortalität belastet.

2. Reife des Neugeborenen und p.St.

Bei 103 M.h.n.-Kindern aus den Jahren 1947-60 - bei den restlichen 10 Fällen war die Tragzeit nicht genau bekannt - konnte festgestellt werden, dass die vor dem Ende der 38. Schwangerschaftswoche geborenen Früchte schwerer erkrankt waren. 41 % aller vorzeitig zur Welt gekommenen Kinder waren nämlich hydropisch gegenüber nur 15 % der später geborenen. Dagegen hatten 59 % aller reifen Früchte nur einen Ikterus.

Der Kernikterus trat zu 67 % bei unreifen Neonaten auf. Dementsprechend liegt auch die p.St. bei frühzeitig geborenen Kindern wesentlich höher. Das zeigt Tabelle 10:

Zeitpunkt der Geburt	Gesamtzahl der Kinder	totgeboren	gestorben (M.h.n.)	p.St.
vor Beginn d. 36. Woche	5	3	2	5
Beginn der 36. bis Ende der 38. Woche	15	4	4	8
nach der 38. Woche	22(1G)	4	1	5
	42(1G)	11=26%	7=23%	18=43%

1G = eine Mehrlingsgeburt

TABELLE 10: Reife des Neugeborenen und p.St. in den Jahren 1958-60

Aus der Tabelle geht hervor, dass mit zunehmender Reife die Überlebenschance der Kinder kontinuierlich ansteigt. Kein vor Beginn der 36. Schwangerschaftswoche geborenes M.h.n.-Kind blieb am Leben.

Die Geburten vor der 38. Schwangerschaftswoche waren nur zur Hälfte Spontangeburten, bei 34 % handelte es sich um Schnittentbindungen und bei 15 % um Einleitungen. Obwohl die Sectio caesarea für das Kind die schonendste Art der Geburt ist, sind 62,5 % aller mittels Sectio gewonnener Kinder ad exitum gekommen. Dabei verstarben bei Schnittentbindungen vor dem Ende der 38. Woche fünf von sieben Kindern, nach der 38. Woche kam keins ad exitum. In den Fällen, in denen eine Geburtseinleitung vorgenommen wurde, verstarb kein Neugeborenes.

Tabelle 11 gibt die Fälle von Sectio und Geburtseinleitung aus den Jahren 1958-60 an. Die Einleitungen bei abgestorbenen Früchten wurden nicht berücksichtigt; es handelt sich in allen Fällen um die Entwicklung lebender Kinder.

Einleitung vor dem Ende der 38. Woche	3; kein Todesfall	1 mal 36. Woche-Anämie 2 mal 37. Woche-Anämieen
Einleitung nach der 38. Woche	6; kein Todesfall	
Sectio vor dem Ende der 38. Woche	7; 5 Todesfälle	1 mal 35. Woche-Anämie, gest. 2 mal 36. Woche-Ikterus, gest. Hydrops, gest. 2 mal 37. Woche-Hydrops, gest. 1 mal 37. Woche-Hydrops, lebt 1 mal 38. Woche-Anämie, lebt
Sectio nach der 38. Woche	1; lebt	39. Woche, ABO-Fall, Icterus gravis

TABELLE 11: Art der Entbindung und postnatale Sterblichkeit von 1958-60

Die hohe kindliche Mortalität bei Schnittentbindungen hat ihre Ursache in der Indikation zur Sectio. An der I. Mü. U.-Frkl. wurde eine Schnittentbindung bei M.h.n. - sofern keine anderen Gründe vorhanden waren - nur dann durchgeführt, wenn mehrere Totgeburten vorangegangen waren, dringender Kinderwunsch bestand, und ein schwer geschädigtes Kind erwartet wurde. Die Prognose bei den mittels Sectio entwickelten Kindern konnte infolgedessen nicht gut sein, die Sterblichkeit belastet also nicht den Kaiserschnitt.

3. Das rote Blutbild des Neugeborenen und p.St.

Die folgende Tabelle zeigt das rote Blutbild von 36 erkrankten Kindern aus den Jahren 1947-60.

Die Erythrozyten sind in Millionen angegeben, die Normo- und Erythroblasten in %, d.h. pro 100 Leukozyten. (Leider fehlen bei allen anderen Kindern die Befunde über das Nabelschnurblut.)

Erythrozyten	g% Hb	Normoblasten		Erythroblasten	Neugeborenes gestorben?
0,5	23	?		?	ja
0,5	34	150		140	ja
1,03	28		225		ja
?	44	?		?	ja
?	49	?		?	ja
1,72	55	25		15	ja
2,1	68	?		?	nein
2,32	64		massenhaft		ja
2,64	56	80		24	ja
2,9	93	?		?	nein
3,18	89	88		14	nein
3,21	66	92		52	ja
3,34	75	6		22	ja
3,4	90	4		54	ja
3,4	90	?		?	ja
3,48	65	?		?	nein
3,7	58		500		ja
3,71	75	98		28	nein
3,74	75	51		30	nein
3,8	112	17		2	ja
3,92	87	26		6	nein
3,96	90	24		8	nein
4,0	77	40		10	nein
4,0	81	15		3	nein
4,3	99	17		3	nein
4,46	114	30		7	nein
4,48	125	16		23	nein
4,54	92	30		7	nein
4,56	79	?		?	nein
4,56	97	27		5	nein
4,82	96	22		12	nein
4,86	112	21		3	nein
4,96	110	?		?	ja
4,97	125	22		4	nein
5,32	125	23		9	nein
5,34	114	4		8	nein

TABELLE 12: Das rote Blutbild des Neugeborenen und postnatale Sterblichkeit aus den Jahren 1947-60

Kinder mit weniger als 3,5 Millionen Erythrozyten pro cmm Nabelschnurblut verstarben in den meisten Fällen an den Folgen des M.h.n. Demnach darf der Erythrozytenwert des Nabelschnurblutes als Gradmesser der Schädigung angesehen werden. Für die Normo- und Erythroblasten lässt sich nur sagen, dass Neugeborene mit mehr als 150 kernhaltigen roten Blutzellen pro 100 Leukozyten alle ad exitum gekommen sind. Es verstarben aber auch Kinder mit wesentlich weniger unreifen Erythrozyten. Nicht bei jedem M.h.n. sind Normo- und Erythroblasten stark pathologisch vermehrt, ausschlaggebend für die Prognose des Kindes ist hauptsächlich die Zahl der Erythrozyten.

4. Die Höhe des Rh-Antikörpertiters im mütterlichen Serum und p.St.

Wie auf Seite 11 festgestellt werden konnte, treten in bestimmten Titerbereichen vermehrt schwer geschädigte Kinder auf. Dementsprechend sind - wie aus folgender Tabelle ersichtlich wird - in denselben Titerbereichen auch die Lebensaussichten für die Neugeborenen schlechter.

In Tabelle 13 sind bei 65 Neugeborenen aus dem Krankengut von 1947-60 die Rh-Antikörpertiter im mütterlichen Serum mit der p.St. der M.h.n.-Kinder in Beziehung gebracht worden.

A.K.	Neugeborene	totgeboren	verstorben	o.St.
keine	1	-	-	-
Papain	1	-	-	-
	2	-	-	-
1:2	3	2	-	
1:4	5	-	-	
1:8	5	1	1	
1:32	4	-	-	
1:64	10	5	4	
	27	8=30%	5	48%
1:128	5	2	1	
1:256	8	2	1	
1:512	5	1	1	
1:1000	4	-	1	
	22	5	4	41%
1:2048	8	3	2	
1:4000	1	-	1	
1:8000	2	2	-	
1:10000	1	-	-	
1:32000	1	1	-	
1:64000	1	1	-	
	14	7=50%	3	71%

TABELLE 13: p.St. und Rh-Antikörpertiter im mütterlichen Serum

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass

1. bei nicht nachweisbaren bzw. kaum messbaren Titern alle Kinder überleben;
2. mit zunehmender Titerhöhe Totgeburtenzahl und postpartale Sterblichkeit grösser werden.

Uns hat weiterhin die Frage interessiert, ob ein Titerabfall oder -anstieg Einfluss auf die p. St. der Kinder hat. Hierzu steht nur ein Material von 38 rh-negativen Frauen aus den Jahren 1958-60 zur Verfügung. Bei 8 Frauen mit einem Titerabfall überlebten 5 Kinder, 3 sind tot. In 6 Fällen mit Titeranstieg betrug die p St. der Kinder 50 %, und 24 Frauen mit gleichbleibendem Titer hatten 13 tote Früchte, das sind 54 %.

Daraus geht hervor, dass der Titerabfall kein prognostisch ungünstiges Zeichen für das Kind bedeutet.

V. SEROLOGISCHE DIAGNOSTIK DES M. h. n.

Beim Vorliegen einer Rh-Inkompatibilität können Antikörper im mütterlichen Serum bzw. Antigene an kindlichen Erythrozyten mit Hilfe von Komplementbindungsreaktionen festgestellt werden.

Tabelle 14 zeigt die Ergebnisse bei der Durchführung des indirekten Race-Coombstestes an 345 rh-negativen Frauen zur Sicherstellung inkompletter Antikörper während der Schwangerschaft.

untersuchte rh-neg. Frauen	indirekter Coombstest pos.	indirekter Coombstest negativ
gesamt 345	79	266
erkrankte Kinder 75 (1G)	70=95%	4=5%
gesunde Kinder 274 (3G)	10=3, 7%	261=96, 3%

1G = eine Mehrlingsgeburt

TABELLE 14: Ausfall des indirekten Coombstestes bei rh-negativen Müttern aus den Jahren 1947-60

Bei nur 95 % aller rh-negativen Frauen, die ein an M. h. n. erkranktes Kind zur Welt brachten, war der indirekte Coombstest positiv.

Post partum fiel der Papaintest bei der einen Mutter positiv aus; Kreuzversuch,

Diamond-Abelson- und indirekter Coombstest blieben negativ.

Bei den 10 Frauen, die trotz positiven indirekten Coombstestes gesunde Kinder zur Welt brachten, handelte es sich um sogenannte "anamnestische Reaktionen". Die Frauen hatten bereits früher ein oder mehrere erkrankte Kinder geboren. Interessant ist die Tatsache, dass es bei 4 von diesen Frauen vor der Geburt zu einem deutlichen Titeranstieg kam.

Die Agglutinations- und Konglutinationsteste bei Frauen mit an M.h.n. erkrankten Kindern sind in Tabelle 15 wiedergegeben. Mit Hilfe dieser Testmethoden können kompl. und inkompl. A.K. qualitativ erfasst werden.

untersuchte Frauen 81	bei Rh-Differenz	bei ABO-Differenz	bei Rh-Untergr.-Differenz
Test positiv	72 (1G)	5	2
Test negativ	3=3, 7%	-	-

1G = eine Mehrlingsgeburt

TABELLE 15: Der Ausfall von Agglutinations- und Konglutinationstesten bei Frauen mit M.h.n.-Kindern aus den Jahren 1947-60

Bei 3, 7 % der Frauen mit einer Blutgruppeninkompatibilität und erkrankten Kindern führten die oben angegebenen Testmethoden zu einem negativen Ergebnis. Wichtig ist, dass mit diesen Untersuchungsmethoden auch Unverträglichkeiten im ABO-System erfasst werden können. Aus dem Krankengut von 1958-60 sind zwei Fälle mit ABO-Inkompatibilität bekannt:

Fall 939/59
38-jährige II-Para. O-Rh-positiv (cDE/cde Kell negativ) Vater AB Rh-positiv (cDE/cde Kell negativ)

Das erste Kind war eine Totgeburt, laut Sektionsbefund lag ein M.h.n. vor. Die Mutter hatte vor der Geburt ihres zweiten Kindes agglutinierende Antikörper gegen A Titer 1:64, gegen B Titer 1:16 sowie konglutinierende Antikörper gegen A Titer 1:512, gegen B Titer 1:64. Der Nachweis von inkompletten AB-Agglutinien im Anschluss an die Neutralisation durch Blutgruppensubstanz und das Vorhandensein von Hämolysinen gegen Blutzellen der Gruppen A und B darf als Beweis angesehen werden, dass die Patientin gegen die Blutgruppensubstanz A (B) sensibilisiert war.

Das Kind wurde in der 39. Schwangerschaftswoche mittels Sectio entwickelt. Es wog 3 320 g, war 52 cm lang und hatte die Blutgruppe A_1Rh-positiv. Der direkte Coombstest fiel negativ aus. Das Blutbild zeigte mit 14, 6 g% Hämoglobin, 4, 54 Millionen Erythrozyten, 30 Normo- und 7 Erythroblasten keinen pathologischen Befund. Einige Stunden post partum stieg der Bilirubinspiegel, der zunächst

2,2 mg% betragen hatte, auf 4,8 mg%. Eine AT mit 660 ml O rh-negativem Spenderblut hat das Kind gut vertragen. Es wurde gestillt und gedieh gut.

Fall P 173/60
39-jährige I-Para, O Rh-positiv, hatte zur Zeit der Geburt Antikörper gegen A mit dem Titer von 1:512, gegen B Titer 1:128. Ausserdem wurden starke Begleithämolysine festgestellt, die das Vorliegen von Isoimmunantikörpern sehr wahrscheinlich machten.

Das Kind wurde in der 42. Woche nach zweimaliger Einleitung mittels Vakuumextraktion geboren. Es war reif und ikterisch. Am zweiten Lebenstag betrugen Hämoglobin 13,4 g%, Erythrozyten 3,10 Millionen. Normoblasten 4 und Erythroblasten 2 %. Der direkte Coombstest war negativ, das Kind Rh-positiv. Wegen stärker werdendem Ikterus wurde eine AT mit 900 ml Blut durchgeführt, die das Kind gut vertrug.

Die drei anderen ABO-Fälle und die zwei Fälle mit Rh-Untergruppendifferenzen wurden bereits in der Dissertation von BÜSSEM beschrieben, es handelte sich um eine Anti-E- und eine Anti-c-Immunisation.

Die folgende Tabelle gibt bei 51 infolge Rh-Unverträglichkeit erkrankten Neugeborenen aus den Jahren 1947-60 den Ausfall des direkten Coombstestes an:

untersuchte Kinder 51	direkter Coombstest positiv	direkter Coombstest negativ
erkrankt 51	50 = 98,04%	1 = 1,96%

TABELLE 16: Ausfall des direkten Coombstestes bei auf Grund von Rh-Inkompatibilität erkrankten Neugeborenen

Die Untersuchungen ergaben, dass bei 98,04 % aller erkrankten Kinder der direkte Race-Coombstest positiv ausfällt.

1. Behandlung mit Transfusionen und Austauschtransfusionen

In der Behandlung des M.h.n. ist heute die AT die Methode der Wahl. Früher standen die Bluttransfusionen im Vordergrund, seit 1955 rückte die AT mit kombinierter Periston-N-Behandlung an erste Stelle. An der I. Mü. U.-Frkl. wurde das in der Regel rh-negative, gruppengleiche Spenderblut mittels eines in die Nabelvene eingeführten Katheters übertragen, wobei das alternierende Ansaugen und Einspritzen durch Spritzenwechsel vollzogen wurde. Im Falle einer ABO-Inkompatibilität wurde O rh-negatives Blut verwandt. Die Austauschmenge lag meist um etwa 800 bis 1000 ml, die Austauschgeschwindigkeit betrug durchschnittlich zwei Stunden.

Zusätzlich erhielten die Kinder Kalzium, um einer Zitratvergiftung vorzubeugen, Antibiotika zur Vermeidung septischer Komplikationen, Cortison und Periston N. Ausserdem führte man den Kindern Sauerstoff zu. Bisher wurden an der I. Mü.-U.-Frkl. nach jeder AT ca 10 ml/kg Körpergewicht Periston N infundiert und sofern der Ikterus zunahm, intravenöse Gaben von Periston N wiederholt. Mit dieser Behandlung hat die I. Mü. U.-Frkl. durchaus gute Erfahrungen gemacht; es hat seit 1955 nur einen Fall von Kernikterus gegeben.

Um eine erfolgreiche AT durchführen zu können, ist eine frühzeitige Erkennung des M.h.n. wichtig. Routineuntersuchungen am Nabelschnurblut aller rh-negativen Frauen sind notwendig. In Zweifelsfällen müssen laufend Blutkontrollen durchgeführt werden.

Zunächst soll das Schicksal der behandelten mit dem der unbehandelten Kinder verglichen werden:

Zeitraum	lebendgeb. Kinder insgesamt	davon behandelt	gestorben ohne Behandl.	gestorben mit Behandl.	insgesamt gestorben
1947-50	12	7=58%	2	1	3
1951-54	23	9=40%	7	5	12=52%
1955-57	22	18=82%	2	3	5
1958-60	31	29=94%	2	5	7=22%

TABELLE 17: Das Schicksal der behandelten und unbehandelten Kinder aus den Jahren 1947-60

Die Tabelle zeigt eine deutliche Abhängigkeit der Mortalität von der Zahl der behandelten Kinder. Mit in vermehrtem Ausmass durchgeführter Behandlung sinkt die Sterblichkeit erkrankter Kinder.

Für die Jahre 1951-54 liegt die Gesamtmortalität besonders hoch, denn nur 40 % der Neugeborenen wurden einer Therapie unterzogen. Das lag im wesentlichen daran, dass die damals noch neue AT mit grösseren Risiken verbunden war als das heute der Fall ist. Seit 1958 wurden alle lebendgeborenen M.h.n.-Kinder behandelt, sofern sie nicht kurz nach der Geburt verstarben. So kommt es, dass aus dieser Zeit alle unbehandelten Kinder tot sind, denn sie starben, ehe eine Therapie einsetzen konnte.

Es sollen nun die Lebensaussichten der behandelten Kinder bei verschiedenen Therapien betrachtet werden. Tabelle 18 gibt die Erfolge bei AT- und Transfusionsbehandlung an.

Zeitraum	gesamt	AT überlebt	gestorben	gesamt	Transfusion überlebt	gestorben
1947-50	4=57%	3	1	3	3	
1951-54	6=67%	2	4	3	2	1
1955-57	16=89%	14	2	2	1	1
1958-60	28=97%	23	5=18%	1	1	

TABELLE 18: Die Lebensaussichten bei AT- und Transfusionsbehandlung von 1947-60

Seit 1947 hat die Transfusionsbehandlung zu Gunsten der AT abgenommen. In den letzten drei Berichtsjahren erhielt nur ein Kind Bluttransfusionen und zwar deshalb, weil zunächst kein M.h.n. diagnostiziert werden konnte. Erst in der dritten Lebenswoche kam es zu hochgradiger Anämie, und es genügten mehrere kleine Bluttransfusionen, um den Blutstatus zu normalisieren.

Seit 1958 bewegt sich die Mortalität der mit AT behandelten Neonaten um 18 %. Die Prognose für M.h.n.-Kinder ist mit zunehmender Behandlung durch die AT wesentlich besser geworden. Seit 1955 erkrankten nur noch 1,9 % aller lebend geborenen Kinder an Kernikterus gegenüber 14,3 % in den vorhergehenden Berichtsjahren.

2. Die Todesursachen bei AT

In den Jahren 1955-60 starben 7 von 47 erkrankten Kindern trotz durchgeführter AT. In einem Fall war die Todesursache eine Bronchopneumonie, das anämische Kind kam am zweiten Lebenstag ad exitum. Ein weiteres Neugeborenes verstarb 10 Stunden nach der AT durch Blutung in die Ventrikel.

Bei 5 anderen Neonaten trat der Tod während der AT ein. Die Kinder waren schwer geschädigt, ein Teil sogar unreif. Der Tod trat in den einzelnen Fällen zwischen 20 und 750 ml transfundierter Blutmenge ein. Eine zeitliche Beziehung zur AT-Menge ist also nicht nachweisbar. Drei dieser Kinder verstarben an Herzinsuffizienz, bei einem stellte sich ein Lungenödem mit Kreislaufversagen ein,

und das fünfte kam durch Thrombose und Herzmuskelblutungen ad exitum.

Es ist wahrscheinlich, dass jene 5 Neugeborenen, die während der AT verstarben, die zusätzliche Belastung dieser Massnahme schlecht vertragen konnten. Andererseits waren sie so sehr geschädigt, - die Hämoglobin- und Erythrozytenwerte lagen sämtlich unter den Grenzen der Norm -, dass sie ohne Therapie auch verstorben wären.

3. Die prophylaktische Behandlung des M.h.n.

Bis heute steht noch kein Medikament zur Verfügung, das der prophylaktischen Behandlung bei Blutgruppeninkompatibilität dienen könnte. Alle bisher durchgeführten Versuche hatten keinen Erfolg. In letzter Zeit hat die I. Mü. U. -Frkl. Versuche mit Resochin durchgeführt. Wir verweisen auf die Dissertation von ALLWEIN: Versuch einer prophylaktischen Behandlung des M.h.n. mit Resochin (Bayer).

B. DISKUSSION

In dem folgenden Teil der Arbeit sollen unsere Ergebnisse mit denen anderer Autoren verglichen und diskutiert werden.

An der I. Mü. U.-Frkl. betrug der Anteil der M.h.n.-Geburten in den Jahren 1947-60 0,37 %, von 1958-60 allein sind 0,65 % M.h.n.-Kinder bekannt. SCHWARTZ und LEVINE (52) stellten bei 0,3-0,5 % aller Geburten einen M.h.n. fest. KAYSER (31) gibt das Auftreten eines M.h.n. mit 0,4-0,7 % und SCHEFFLER (47) mit 0,5 % Häufigkeit an.

Wir errechneten 13 % rh-geschädigte Früchte auf 307 rh-negative Mütter. Dementsprechend sind bei unserem Krankengut 26,6 % aller Rh-positiven Kinder von rh-negativen Frauen erkrankt. POTTER (43) berichtet, dass sich die Prozentzahl von M.h.n.-Geburten bei rh-negativen Frauen allein auf 2,5 - 5 % erhöhe. LAU und PFAU (35) beobachteten bei 4,7 % ihrer rh-negativen Frauen ein rh-bedingtes hämolytisches Neugeborenensyndrom, das sind 8,5 % der Rh-positiven Früchte. Während also die Ergebnisse von POTTER, LAU und PFAU kongruieren, liegt bei unserem Material der Anteil der M.h.n.-Geburten bei rh-negativen Frauen wesentlich höher.

Obwohl die ABO-Inkompatibilität von Mutter und Kind nach EWERBECK (16) um 20-25 % häufiger ist als die d/D-Unverträglichkeit, erkranken die Kinder viel seltener. Aus dem Krankengut der I. Mü. U.-Frkl. mit 30 262 Geburten in den Jahren 1947-60 sind 5 Fälle von M.h.n. infolge ABO-Unverträglichkeit bekannt, das sind 0,016 % aller Geburten und 4,4 % aller M.h.n.-Geburten. v. LOGHEM und v.d. HART-PAULUSSEN (37) beobachteten jedoch nur bei 0,4 % aller M.h.n.-Geburten ein hämolytisches Syndrom auf Grund einer ABO-Inkompatibilität. Auch STRACKE (56) fand eine Frequenz von 0,4 %.

Aus unserem Krankengut von 113 M.h.n.-Geburten geht hervor, dass 14 % mehr Knaben erkranken. Ausserdem ist die Prognose für Knaben wesentlich ungünstiger, denn 41 % aller männlichen Früchte waren mazeriert oder hydropisch gegenüber nur 24 % bei den Mädchen. Wir weisen jedoch darauf hin, dass diese Zahlenverhältnisse mit grösster Zurückhaltung zu betrachten sind, denn das sehr kleine Krankengut gestattet keine bindende Aussage. Auch HERMANN (23) und HAILE (20) stellten fest, dass bei M.h.n. die Knaben bevorzugt erkranken, und zwar kommen nach HAILE 2,5 Knaben auf ein Mädchen. DIAMOND, VAUGHAM und ALLEN (11) wiesen ebenfalls auf die schlechteren Lebensaussichten bei Knaben hin.

Unter M.h.n. werden folgende fetalen und neonatalen Erkrankungen verstanden:

1. Anaemia neonatorum
2. Icterus praecox et gravis
3. Hydrops fetus universalis

Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass eine gewisse Schwierigkeit besteht, eine strikte Einteilung unter einzelne Symptome zu treffen, denn die Erscheinungsformen sind wechselnd an Intensität und Zusammenspiel. Heute wird kurz nach der Geburt die AT durchgeführt, so dass in vielen Fällen die Symptome verwischt werden, ja, aus den Jahren 1958-60 sind zwei Fälle bekannt, bei denen ausser geringen Veränderungen im Blutbild keine pathologischen Befunde zu erheben waren.

Als häufigstes Symptom des M.h.n. gilt der Icterus gravis. Nach KLOOSTERMANN (33) tritt er bei 43 % aller Erkrankungen auf. Dabei sind nicht alle Neugeborenen schon bei der Geburt ikterisch, sondern nach DIECKHOFF (14) ist der Ikterus am 4. - 8. Tag am stärksten. Auch wir konnten feststellen, dass bis zum 5. Lebenstag kritische Bilirubinwerte auftreten können, obwohl die Kinder post partum eine AT erhalten hatten. Im allgemeinen war ein Icterus praecox mit sprunghaftem Bilirubinanstieg ein ungünstiges Zeichen, denn es barg die Gefahr einer Bilirubinenzephalopathie. Bei ABO-Unverträglichkeiten war meist ein Icterus praecox vorhanden, aber nie trat ein Kernikterus auf. Von 1947-57 hatten 53,5 % aller erkrankten Kinder einen Icterus gravis, in den letzten drei Berichtsjahren waren es nur noch 28,6 %. Diese erhebliche Abnahme des Icterus gravis ist auf die Therapie zurückzuführen.

Die gefürchtetste Komplikation des Icterus gravis ist der Kernikterus. ALLEN und DIAMOND (1) betrachten ihn als einzig entscheidende Todes- und Verkrüppelungsursache nach dem 1. Lebenstag. Seit 1955 ist an der I. Mü. U.-Frkl. nur ein Fall von Kernikterus bekannt, während es von 1947-54 5 waren; 4 dieser Kinder sind gestorben. Zweifellos hängt die Abnahme des frühkindlichen Kernikterus damit zusammen, dass die Zahl der mit AT behandelten Neonaten immer mehr zugenommen hat und die AT-Menge grösser geworden ist.

Wir beobachteten bei 28,3 % aller M.h.n.-Geburten hydropische Kinder, wovon 47 % Totgeburten waren. 5 % aller erkrankten Früchte wurden mazeriert, ohne nachweisbaren Hydrops geboren. KLOOSTERMANN (33) gibt für die verschiedenen Hydropsformen 17 % an. Dass an der I. Mü. U.-Frkl. mehr Hydropskinder bekannt sind, liegt an dem schlechteren Kollektiv.

Beim M.h.n. liegt eine allgemeine Reifungsverzögerung der roten Blutkörperchen vor, denn der Organismus sucht den gesteigerten Erythrozytenzerfall durch gesteigerte Blutneubildung zu kompensieren. (ALLEN und DIAMOND (2)). Nach BICKENBACH (5) ist ein Hämoglobingehalt von 90 % pathognomonisch für einen M.h.n. SCHWENZER (53) betrachtet einen Hämoglobinspiegel von 13 g% (81 %) und 4 Millionen Erythrozyten als untersten Normwert. An Hand von eigenem Material konnte festgestellt werden, dass nicht so sehr der Hämoglobingehalt als vielmehr die Erythrozytenzahl ausschlaggebend für die Prognose der Kinder ist. Neugeborene mit weniger als 3,5 Millionen Erythrozyten pro cmm Nabelschnurblut verstarben in den meisten Fällen an den

Folgen des M.h.n. Dabei war die Anzahl der Normo- und Erythroblasten mehr oder weniger stark verändert. Auch SCHRIDDE und PASACHOFF (51) berichten, dass nicht in jedem Falle eines M.h.n. eine erhöhte Erythroblastenzahl im strömenden Blut vorhanden zu sein braucht.

Die auf das Kind übergetretenen mütterlichen Antikörper haben eine unterschiedliche pathogene Wirkung (STOJANOW (55)). Umgekehrt reagiert der mütterliche Organismus nicht in jedem Fall auf die Zufuhr kindlicher Antigene. Sind bivalente - agglutinierende - Antikörper vorhanden, so ist das kein sicheres Mass für die Prognose des Kindes. Wesentlich ist der Nachweis von univalenten - konglutinierenden - Antikörpern, denn dann besteht die Gefahr einer Fruchtschädigung (SCHMIDTMANN (49)). Inwieweit die Höhe des mütterlichen Antikörpertiters ein Kriterium für den Schweregrad der kindlichen Erkrankung darstellt, ist umstritten. DIAMOND (12), PFAU (35) und SCHEFFLER (48) weisen darauf hin, dass die Titerwerte klinisch relativ bedeutungslos seien, denn es gäbe keinen speziellen Titerablauf zur Erkennung der Gefährdung des Kindes. Der Wert der Titerbestimmung läge allein darin, dass sich der M.h.n. ohne Untersuchung des Patienten bereits im Blut diagnostizieren lasse. Inwieweit es sich bei einem Titeranstieg dann noch um anamnestische Reaktionen handeln kann (BICKENBACH (6)), ist ein weiterer Unsicherheitsfaktor in der Beurteilung.

An unserem Material konnte festgestellt werden, dass der Schweregrad der Erkrankung zwar nicht an bestimmte Titergrenzen gebunden ist, dass aber durchschnittlich bei niederen Titern die p.St. klein ist und die leichteren Verlaufsformen des M.h.n. überwiegen, während hohe Titer das Gegenteil zeigen.

ALLEN und DIAMOND (2) sind der Ansicht, dass der intrauterine Fruchttod heute das grösste Problem bei M.h.n. darstellt. Als Ursache betrachten sie die Anämie infolge des geschädigten hämopoetischen Systems. Bei unseren Fällen aus den Jahren 1947-60 kam es bei 22,1 % aller M.h.n.-Geburten zu einer Totgeburt. SCHEFFLER (47) fand unter seinen Fällen 23,5 % Totgeburten, SCHWENZER (53) teilt 20 % mit und KLOOSTERMANN (33) rechnete bei 35 % aller erkrankten Früchte mit einem Foetus maceratus.

Unsere Untersuchungen über den M.h.n. ergaben, dass mit zunehmender Reife des Neugeborenen der Schweregrad der Erkrankung abnimmt. Das liegt daran, weil die sehr schweren Fälle vorher entbunden werden. Zu dem gleichen Resultat kam auch FISHER (17). NEVINNY-STICKEL (41) gibt an, dass die Lebensaussichten für vor der 38. Schwangerschaftswoche geborene Kinder äusserst schlecht seien. Von 113 eigenen M.h.n.-Fällen verstarben 54 % der vor der 38. Woche geborenen Früchte gegenüber nur 12 % der später zur Welt gekommenen Kinder. Von den M.h.n.-Geburten aus den Jahren 1958-60 blieb kein Kind am Leben, das vor Beginn der 36. Woche geboren wurde. FISHER (17) berichtet jedoch, dass die Gesamtmortalität bei vorzeitig entwickelten Kindern nur 16 % ausmache, während die Sterblichkeit bei Spontangeburten 29 % betrage.

An eigenem Material von 1958-60 konnte beobachtet werden, dass von 17

vor der Zeit mittels Sectio oder Geburtseinleitung gewonnenen Kindern 5 verstarben, das sind 29.4 %. Bei Spontangeburten kamen nur 2-14,2 % ad exitum, und das waren Frühgeburten vor der 36. Woche.

KAYSER (31) meint, die Sectio sei für das Kind schonender als die Frühgeburt. Das ist gewiss richtig, aber in den letzten drei Berichtsjahren hat die I. Mü. U.-Frkl. bei 8 Schnittentbindungen nur drei Kinder am Leben erhalten können.

HEMPEL und SCHMIDT (25) sowie viele andere wollen für die Indikation zur Sectio folgende Voraussetzungen erfüllt wissen:

1. Die Rh- bzw. ABO-Unverträglichkeit muss nachgewiesen sein,
2. mindestens ein Kind soll an M.h.n. verstorben sein (oder Totgeburten),
3. Antikörper sollen vorhanden sein,
4. zwei bis drei Wochen vor dem errechneten Termin soll die Operation durchgeführt werden; durch Röntgenaufnahmen solle versucht werden, sich über die Reife des Kindes zu orientieren, ev. sei es sogar möglich, einen Hydrops auszuschliessen.

Die I. Mü. U.-Frkl. sieht eine weitere Indikation zum Kaiserschnitt dann, wenn die Geburt auf vaginalem Wege nicht in Gang zu bringen war.

GASSER (18) verlangt ausserdem Homozygotie des Vaters.

Sind also von Seiten der Blutgruppeninkompatibilität alle Voraussetzungen für eine Schnittentbindung erfüllt, dann ist das Kind mit grösster Wahrscheinlichkeit schwer geschädigt. Es fragt sich, ob unter diesen Umständen der Mutter noch ein solcher Eingriff zu empfehlen ist; aus der Statistik geht ja hervor, dass die Mortalität bei unseren Fällen immerhin noch 62,5 % beträgt.

Bei den künstlichen Frühgeburten mittels Einleitung war in den Jahren 1958-60 kein Todesfall zu verzeichnen, es handelte sich allerdings auch um leichtere Fälle. Eine Indikation zur Frühgeburt war auch nur dann gegeben, wenn Antikörper nachgewiesen werden konnten und eine Totgeburt vorausgegangen bzw. ein älteres Geschwister an M.h.n. erkrankt war.

TOVEY und VALAES (57) stellen dieselben Bedingungen, verlangen jedoch einen Rh-Antikörpertiter von mindestens 1:4 inc.

DAHR, SCHÄFER und STADTMÜLLER (10) sowie SCHAUMKELL (45) geben eine genaue Beschreibung der Nachweise von univalenten und bivalenten Antikörpern. Der Blocking-Test nach WIENER (59), die Antiglobulinmethode nach Race-Coombs und der Konglutinationstest nach WIENER sind die gebräuchlichsten Testreaktionen. Dabei konnte an eigenen Fällen nachgewiesen werden, dass der indirekte Race-Coombstest nur bei 95 % der Mütter, die erkrankte Kinder zur Welt brachten, positiv ausfällt. Agglutinations- und Konglutinationsteste waren etwas empfindlicher, hiermit wurden 96,3 % aller Patientinnen erfasst.

MARTIUS (39) weist darauf hin, dass der direkte Coombstest beim Neugeborenen nicht 100 %ig zuverlässig sei. Unsere Untersuchungen konnten bestätigen, dass nur bei 98,04 % aller infolge Rh-Inkompatibilität erkrankten Kinder der

Race-Coombstest positiv ausfällt.

Seit Einführung der Austauschtransfusion durch DIAMOND (12) 1947 hat der M.h.n. eine günstige Wendung erfahren. Heute ist die AT als beste Behandlungsmethode des hämolytischen Neugeborenensyndroms allgemein anerkannt (DIECKHOFF (13), KAUFMANN (28) und viele andere).

An der I. Mü. U.-Frkl. spielt die Transfusionsbehandlung in den letzten 5 Jahren eine völlig untergeordnete Rolle, die AT ist als einzig zuverlässige Therapie in den Vordergrund gerückt. Jedes lebend geborene M.h.n.-Kind erhielt eine AT, sofern es nicht gleich nach der Geburt starb. Nach HAILE (21) beträgt die Mortalität erkrankter Kinder vor Einführung der AT 80 %; DOOSE (15) und Mitarbeiter geben heute 5-10 % Sterblichkeit für AT-behandelte Neonaten an. ARNOLD (3) und Mitarbeiter konnten die Letalität mit Hilfe wiederholter ATen sogar auf 2,5 % senken. An Hand eigenen Materials aus den Jahren 1958-60 konnte festgestellt werden, dass von 28 mit AT behandelten Neugeborenen 4 während und eins nach der AT verstarben. Das wäre insgesamt eine Mortalität von 18 %, ohne die während der AT verstorbenen Neonaten sind es nur noch 4,2 %. Als Todesursachen kamen Lungenödem, Herzinsuffizienz sowie Thrombose und Herzmuskelblutungen für die während der AT verstorbenen Kinder in Betracht, das andere Neugeborene verstarb durch Blutung in die Ventrikel.

Die Mehrheit der Autoren sieht die transumbilicale AT als das schonendste Verfahren an (HEMPEL (24)), dabei bevorzugen sie das offene System. Der Vorteil des offenen Systems sei ein kleiner toter Raum und minimale Thrombosegefahr (KALOUD (27)). Eine Venenwandaspiration durch den Katheter würde sofort bemerkt. Auch die I. Mü. U.-Frkl. arbeitet mit dem offenen System.

Aus unserem Material geht hervor, dass eine AT von etwa 800 ml durchschnittlich zwei Stunden Zeit beanspruchte. Je langsamer die ATdurchgeführt wird, um so besser (EWERBECK (16)), weil Bilirubin aus dem Gewebe nachströmen kann. Die Transfusionsgeschwindigkeit soll nach EWERBECK (16) etwa 1,75 ml/kg/min. betragen. Das bedeutet, dass bei einem 3 kg schweren Säugling ca 315 ml pro Stunde ausgetauscht werden.

BICKENBACH (6) empfiehlt eine AT-Menge von 800 bis 1000 ml. Die meisten Autoren sehen eine erhöhte Sicherheit des Behandlungserfolges nach ATen über 500 ml und geben durchschnittlich 800 ml als optimale AT-Menge an. Sie sind sich ferner darüber einig, dass es von entscheidender Bedeutung ist, die Diagnose so früh wie möglich zu sichern, um eine rechtzeitige AT durchführen zu können. Wie LAU und PFAU (35) nachgewiesen haben, sind selbst die Chancen schwer geschädigter Säuglinge bei sofortiger und ausreichender Therapie günstig und Spätschäden können weitgehend vermieden werden.

An der I. Mü. U.-Frkl. wurde die AT mit etwa 800 bis 1000 ml Spenderblut innerhalb der ersten Lebensstunden durchgeführt; allerdings muss gesagt werden, dass bei stark hydropischen Neonaten auch eine rechtzeitige Behandlung zu spät kam. Auch HAILE (21) berichtet, dass bei schon intrauterin hydropisch schwer

geschädigten Kindern eine Therapie fast immer frustran sei.

BICKENBACH (6) und MARTIUS (39) fordern die Behandlung mit AT, wenn der direkte Coombstest beim Neugeborenen positiv ausfällt. WALKER und MOLLISON (58), BOREAU und DAVID (8), KUNDRATITZ und GROSS (34) sowie LAU und PFAU (35) sind derselben Ansicht. Auch ARNOLD (3) und Mitarbeiter sowie MARTIUS (39) empfehlen in dubio die Durchführung der AT, da diese Massnahme heute risikoarm ist und bei abwartender Haltung schlechtere Ergebnisse erzielt werden.

An der I. Mü. U. -Frkl. mussten in drei Fällen die ATen wiederholt werden. Die Bilirubinwerte lagen zwischen 16 und 33 mg%. Zwei Kinder konnten die Klinik gesund verlassen. Leider wurde in dem einen Fall die zweite AT erst bei 32, 8 mg% Gesamtbilirubin durchgeführt, nachdem es bereits zu zerebralen Symptomen gekommen war. DIECKHOFF und THEILE (14), LAU und PFAU (35) sowie viele andere sprechen sich ebenfalls für wiederholte ATen aus, wenn sich der Bilirubinspiegel erneut der Grenze der Gefährdung für das ZNS nähert. Diese Grenze liegt nach den Erfahrungen der meisten Autoren bei höchstens 20 mg% Serumbilirubin. DIECKHOFF und THEILE (14) berichten, dass manche Kinder schon bei 15 mg% zentralnervöse Symptome hätten und andere bei 30 mg% noch keine! Besonders Frühgeburten seien eher gefährdet als andere. Bei diesen Kindern sei es riskant, die Therapie vom Auftreten klinischer Symptome abhängig zu machen, denn der Pathologe könne manchmal einen Hirnikterus ohne klinische Zeichen finden.

An der I. Mü. U. -Frkl. wurde die Rh-Inkompatibilität mit rh-negativem, gruppengleichem Spenderblut behandelt. Diese Therapie hat sich auch bei KUNDRATITZ und GROSS (34) sowie vielen anderen Autoren gut bewährt. Schwieriger ist die Behandlung einer ABO-Unverträglichkeit. An der I. Mü. U. -Frkl. wurde O rh-negatives Blut verwandt. Die Kinder haben das Spenderblut in allen Fällen gut vertragen. BALLOWITZ (4) spricht sich für gereinigte A- oder B-Substanz aus, KUNDRATITZ und GROSS (34) haben gute Erfahrungen mit einem aus AB-Plasma und O-Erythrozyten kombinierten Blut gemacht.

Besonders schwierig ist die Behandlung des Hydrops congenitus. Die Gefahren der AT beim hydropischen Neugeborenen sind im Lungenödem mit sekundärem Herztod zu suchen (EWERBECK (16)). Auch an der I. Mü. U. -Frkl. verstarb aus der Berichtszeit von 1958-60 eine Frühgeburt aus der 36. Woche während der AT an Lungenödem und Kreislaufversagen. Das Kind hatte eine ausgeprägte Anämie und war ikterisch, aber nicht hydropisch. Ein Hydrops congenitus universalis kam 10 Stunden nach der AT durch Blutung in die Ventrikel ad exitum, und ein anderes Hydrops-Kind wurde bei 800 ml ausgetauschter Blutmenge durch Herzstillstand unbekannter Ursache verloren.

Bei der AT kann es zu tödlichen Zwischenfällen kommen. Die Ursache ist eine Herzinsuffizienz infolge Kalium- oder Zitratvergiftung. Kaliumschäden treten nur bei alten Konserven aus (EWERBECK (16)). Eine Kalziumverminderung

durch das Zitrat in der Konserve wird durch laufende Gaben von Kalzium während der AT kompensiert. Grundsätzlich ist SALING (44) für die Sauerstoffzufuhr nach der AT, da ein Sauerstoffdefizit von 20 % bestehe. Er empfiehlt Penicillin zur Vermeidung septischer Komplikationen. Cortison wird verabreicht, um einem Schock vorzubeugen und um die Ausscheidung von Bilirubin zu fördern. Über den Entgiftungsmodus weiss man noch nichts Genaues (KAUFMANN (29)). An der I. Mü. U.-Frkl. erhielten die Kinder während der AT Kalzium, Penicillin, Cortison sowie Periston N.

Die Verwendung des niedermolekularen Polivinylpyrrolidins Periston N, die von HEMPEL (25), MARTIUS und PREDIGER (40) 1955 und 1957 empfohlen wurde, hat neuerdings durch KAUFMANN (30) und Mitarbeiter sowie DIECKHOFF und THEILE (14) eine genauere Überprüfung erfahren. Letztere haben festgestellt, dass Periston N die Schwellenkonzentration für eine Bilirubinencephalopathie auf das Doppelte heraufsetzt. Eine vermehrte Bilirubinausscheidung im Harn erfolgt nicht (SCHMIDT (50)). Wie er an Elektrophoreseversuchen nachgewiesen hat, wandert Bilirubin nach Gaben von Periston N temporär ins Interstitium, was eine Zunahme des Hautikterus zur Folge hat.

An der I. Mü. U.-Frkl. wurde in den Jahren 1955-60 zur Senkung der Hyperbilirubinämie beim Neugeborenen das von MARTIUS (40) vorgeschlagene Verfahren angewandt, intravenös ca. 10 ml/kg Körpergewicht Periston N zu verabreichen. Wie DIECKHOFF und THEILE (14) nachgewiesen haben, verhält sich der Serumbilirubinspiegel bei mit und ohne Periston N behandelten Neonaten gleich. Wenn also diese Behandlung nichts genützt hat, so hat sie auch im allgemeinen nicht geschadet. Nur in einem Fall kam es zu einer Bilirubinencephalopathie. Hier wurde zweifellos die zweite AT zu spät durchgeführt, nämlich erst dann, als bereits zerebrale Symptome vorhanden waren. Bei keinem anderen Kind ist es mit einer Periston-N-Behandlung auch nur zu den geringsten Anzeichen zentral-nervöser Erscheinungen gekommen. Die beiden Kinder, die ausser dem oben genannten Fall eine zweite AT bekamen, erhielten sie gewissermassen prophylaktisch, denn der Bilirubinspiegel stieg trotz - oder wie wir nach neuesten Untersuchungen sagen müssen "mit" - Periston N auf Schwellenkonzentrationen. Beide Kinder konnten ohne Anzeichen irgendeiner Schädigung gesund entlassen werden.

Über eine etwaige prophylaktische Behandlung der durch Rh-Inkompatibilität bedingten hämolytischen Neugeborenenerkrankung mittels Resochin (Bayer) sind an der I. Mü. U.-Frkl. Untersuchungen im Gange.

Für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit, danke ich Herrn Professor Dr. med. G. MARTIUS.

Herrn Professor Dr. med. W. BICKENBACH danke ich für die Übernahme des Correferates.

LITERATURVERZEICHNIS

1) Allen, F.H. und L.K. Diamond:
J. Amer. Med. Ass. 155: 1209 (1954)

2) Dies.: Erythroblastoses fetalis. New England J.M. 257: 659 (1957)

3) Arnold, D.P., Witebsky, E., Selkirk, G.H. u. K.M. Alford:
J. Pediatr., S. Louis 5: 525 (1955)

4) Ballowitz, L.: Ärztl. Wschr. 31: 723 (1952)

5) Berndt, H., Bickenbach, W., u. F. Feldmann:
Arch. Gynäk 177:186 (1950)

6) Bickenbach, W.: Geburtsh. u. Frauenhk. 18: 425 (1958)

7) Ders.: Geburtsh. u. Frauenhk. 10: 408 (1950)

8) Boreau, Th. u. G. David:
Presse méd., Paris 715: (1957)

9) Büssem, Th.: Der Morbus haemolyticus neonatorum an der I. Münchner Univ.-Frauenkl. in den Jahren 1947-57. München 1958, Dissertation

10) Dahr, P., Schäfer, K.H. u. A. Stadtmüller:
Die Zusammenarbeit des Geburtshelfers, des Kinderarztes und des Serologen bei der Prophylaxe und Therapie der Neugeborenen-Erythroblastose. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1953

11) Diamond, L.K.; Vaugham, V.C. u. F.H. Allen:
Pediatrics 6: 706 (1960)

12) Diamond, L.K.: Proc. Roy. Soc. Med., London 40: 546 (1947)

13) Dieckhoff, L., Dietl, V. u. W. Kinzer:
Dtsch. Gesd. wes. 18: 951 (1960)

14) Dieckhoff, J. u. L. Theile:
Münch. Med. Wschr. 5: 209 (1960)

15) Doose, H., Lassig, H. u. C.A. Sager:
Med. Welt 33/34: 1655 (1960)

16) Ewerbeck, H.: Mschr. Kinderhk. 108: 507 (1960)

17) Fisher, O.D.: Brit. med. J. 615 (1957)

18) Gasser, C.: Praxis 44: 640 (1955)

19) Haile, H.: Zschr. Geburtsh. Stuttgart 2: 220 (1950)

20) Ders.: Münch. Med. Wschr. 21/22: 7 (1950)

21) Ders.: Zbl. Gynäk. 4: 222 (1951)

22) Ders.: Zbl. Gynäk. 22: 1754 (1951)

23) Hermann, H.: Die foetale Erythroblastose, Diss., Tübingen 55 (1954)

24) Hempel, H.C.: Bibl. haemat. 9: 149 (1959)

25) Hempel, H.C. u. L. Schmidt: Ärztl. Wschr. 12: 618 (1957)

26) Dies.: Kinderärztl. Praxis, Leipzig 25: 57 (1957)

27) Kaloud, H.: Mschr. Kinderhk. 107: 124 (1959)

28) Kaufmann, H.J.: Blut 4: 35 (1960)

29) Ders.: Dtsch. Med. Wschr. 25: 1091 (1960)

30) Kaufmann, H.J., Knoepfli, R. u. A. Hottinger: Ann. paediatr. Basel: 194, 46 (1960)

31) Kayser, H.W.: Münch. Med. Wschr. 40: 2002 (1952)

32) Ders.: Zbl. Gynäk. 26: 1028 (1954)

33) Kloostermann, G.J.: Rev. Hémat. Paris 5: 455 (1950)

34) Kundratitz, K. u. H. Gross: Österr. Zschr. Kinderhk. 3: 285 (1958)

35) Lau, H. u. P. Pfau: Med. Welt 41: 2139 (1960)

36) Levine: zit. nach Scheffler, W.: Zbl. Gynäk. 82: 577 (1960)

37) van Loghem, J.J. u. V.d. Hart-Paulussen: J. Clin. Path. London 4: 287 (1949)

38) Martius, G.: Pathogenese des M.h.n., Georg Thieme Verlag Stuttgart 1956

39) Ders.: Geburtsh. u. Frauenhk. 18: 425 (1958)

40) Martius, G. u. F. Prediger: Dtsch. med. Wschr. 80: 1134 (1955)

41) Nevinny-Stickel: Ärztl. Wschr. 16: 350 (1957)

42) Pasachoff, H.D. u. L. Wilson:
Amer. J. Dis. Child. 49: 411 (1935)

43) Potter, E.L.: The Year Bock Publishers, Chicago 1947

44) Saling, E.: 7. Tagg. Dtsch. Ges. Bluttransfusion, Juni 1958

45) Schaumkell, K.W.: Arch. Gynäk. 190: 275 (1958)

46) Scheffler, W.: Zbl. Gynäk. 78: 968 (1956)

47) Ders.: Zbl. Gynäk. 78: 1293 (1956)

48) Ders.: Zbl. Gynäk. 81: 134 (1959)

49) Schmidtmann, K.W.: Rh-Faktor und Fruchttod aus dem "Biotest"-Serum-Institut, Frankfurt, 1952

50) Schmidt, L., zit. nach Ewerbeck, H.:
Mschr. Kinderhk. 108: 507 (1960)

51) Schridde, H.: Münch. Med. Wschr. 57: 397 (1960)

52) Schwartz, S.O. u. Ph. Levine:
Amer. J. Obstetr. Gynec. 46: 827 (1943)

53) Schwenzer, A.W.: Med. Welt 38/39: 14 (1951)

54) Schwenzer, A.W.: Medizinische, Stuttgart 52: 1795 (1955)

55) Stojanow, S.G.: Zbl. Gynäk. 82: 585 (1960)

56) Stracke, G.: Die klin. Erscheinungsformen d. Kernikterus bei Erythrobl. foet., Dissertation, Bonn 1954, 1

57) Tovey, G.H. u. T. Valaes:
Lancet N.Y. 521 (1959)

58) Walker, W. u. P.L. Mollison:
Lancet I. 1309 (1957)

59) Wiener, A.S. zit. nach Stojanow:
Zbl. Gynäk. 82: 585 (1960)

L E B E N S L A U F

Am 8.10.1936 wurde ich als Tochter des Lehrers Ewald Jung und dessen Ehefrau Elly, geb. Rohrbach, in Göringen Krs. Eisenach geboren.

Ich besuchte vom Herbst 1942 bis 1950 die Volksschulen in Göringen und Hötzelroda. Im Juli 1950 legte ich die in der Ostzone übliche Abschlussprüfung ab.

Am 1.9.1950 trat ich in die Heinrich-Schütz-Schule, Realgymnasium für Mädchen, in Kassel ein, nachdem meine Eltern nach Hoof Krs. Kassel übergesiedelt waren. Am 13.2.1957 bestand ich die Reifeprüfung.

Im April 1957 begann ich das Studium der Medizin an der Philipps-Universität in Marburg. Nach drei Semestern wechselte ich die Hochschule und studierte während der nächsten beiden vorklinischen Semester in Würzburg. Dort bestand ich am 3.8.1959 das Physikum. Im Wintersemester 1959/60 war ich an der Freien Universität Berlin immatrikuliert und im Sommersemester 1960 an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel. Während der vier letzten Semester studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München und bestand dort am 13.12.1962 das Staatsexamen.